

Cómo citar este artículo:

- Garrido P, Aldaz A, Calleja MA, de Álava E, Lamas MJ, Martín M, et al.
- Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de
- Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH.
- Farm Hosp. 2017;41(6):688-691.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH

Proposal for the Creation of a National Strategy for Precision Medicine in Cancer: a position statement of SEOM, SEAP and SEFH

Pilar Garrido¹, Azucena Aldaz², Miguel Ángel Calleja³, Enrique de Álava^{4,5}, María Jesús Lamas⁶, Miguel Martín^{7,5}, Xavier Matías-Guiu^{8,5}, José Palacios^{9,5}, Ruth Vera¹⁰

¹Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid. ²Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Grupo de trabajo PkGen de la SEFH, Pamplona. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de Macarena, Sevilla. ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIII. ⁶Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ⁷Servicio de Oncología Médica, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid. ⁸Servicio de Anatomía Patológica y Genética Molecular, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Universidad de Lleida, IRBLLEIDA, Lleida. ⁹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid. ¹⁰Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Autores para correspondencia

Miguel Ángel Calleja

Correo electrónico:
mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es

José Palacios

Correo electrónico:
jose.palacios@salud.madrid.org

Ruth Vera

Correo electrónico:
jmartin@mustbesevilla.org

• Recibido el 24 de agosto de 2017;
• aceptado el 12 de septiembre de 2017.
• DOI: 10.7399/fh.10877

Resumen

La medicina de precisión es un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de las enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona. La medicina de precisión está transformando la investigación clínica y biomédica así como la asistencia sanitaria, tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico, ofreciendo oportunidades extraordinarias para mejorar la salud pública y reducir los costes del sistema sanitario. Sin embargo, la implementación de la medicina de precisión supone un reto a nivel ético-legal, regulatorio, organizativo y de conocimiento. Sin una estrategia nacional, la medicina de precisión, que se implantará en cualquier caso, lo podría hacer sin la adecuada planificación que permita garantizar la calidad técnica, la equidad de los ciudadanos en el acceso a las mejores prácticas, vulnerando los derechos de pacientes y profesionales y arriesgando la solvencia del sistema de salud. Con este artículo de las sociedades españolas de Oncología Médica (SEOM), Anatomía Patológica (SEAP) y Farmacia Hospitalaria (SEFH) señalamos la necesidad de establecer una estrategia nacional consensuada para el desarrollo de la medicina de precisión en nuestro país, revisamos el

Abstract

Precision medicine is an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person. Precision medicine is transforming clinical and biomedical research, as well as health care itself from a conceptual, as well as a methodological viewpoint, providing extraordinary opportunities to improve public health and lower the costs of the healthcare system. However, the implementation of precision medicine poses ethical-legal, regulatory, organizational and knowledge-related challenges. Without a national strategy, precision medicine, which will be implemented one way or another, could take place without the appropriate planning that can guarantee technical quality, equal access of all citizens to the best practices, violating the rights of patients and professionals and jeopardizing the solvency of the healthcare system. With this paper from the Spanish Societies of Medical Oncology (SEOM), Pathology (SEAP), and Hospital Pharmacy (SEFH) we highlight the need to institute a consensual national strategy for the development of precision medicine in our country, review the national

PALABRAS CLAVE

Medicina de precisión; Oncología; Consenso

KEYWORDS

Precision medicine; Oncology; Consensus



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

contexto nacional e internacional, comentamos las oportunidades y los retos para la implementación de la medicina de precisión, y delineamos los objetivos de una estrategia nacional sobre medicina de precisión en el cáncer.

Justificación

Mediante este documento pretendemos, desde las sociedades españolas de Oncología Médica (SEOM), Anatomía Patológica (SEAP) y Farmacia Hospitalaria (SEFH), señalar la necesidad de establecer una estrategia nacional consensuada para el desarrollo de la medicina de precisión en nuestro país y facilitar su implantación en la práctica asistencial de forma equitativa y con garantías de calidad, eficiencia y garantía jurídica, contribuyendo además a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Introducción

No existe una definición universal del término "Medicina de Precisión", aunque probablemente la más aceptada sea la proporcionada por el *National Institutes of Health* (NIH) de EE. UU. que la define como un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de las enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona¹. Aunque en ocasiones se empleen como sinónimos, el *National Research Council* recomienda el uso de este término en lugar del de medicina personalizada porque éste último puede sugerir que las diferentes estrategias para el tratamiento y prevención se desarrollan exclusivamente para cada individuo en cuanto que individuo concreto y no en cuanto que perteneciente a un biotipo concreto, como es realmente el caso en la medicina de precisión.

Esta definición deriva en dos consecuencias esenciales. Por un lado, implica un cambio de paradigma en la medicina, ya que la aproximación a la enfermedad se fundamenta en las bases genéticas y moleculares de la salud y la enfermedad para estimar los riesgos y guiar las decisiones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento. Entidades que antes considerábamos una única enfermedad, se han disgregado hoy en varias con mecanismos causales diferentes que requieren de estrategias distintas. De forma inversa, enfermedades que eran consideradas disparejas deben abordarse desde un mismo punto de vista ya que comparten mecanismos moleculares.

Esta concepción de la medicina implica necesariamente modificar el punto de partida de la atención sanitaria, entendiendo que el tratamiento y las necesidades de los pacientes dependen más de sus características particulares que del nombre genérico de su enfermedad. Asimismo, el conocimiento de los grupos nosológicos a los que está más predispuesto como individuo permitirá el desarrollo de mejores estrategias de prevención. Además, el individuo pasa a tomar un papel más activo en su salud, al conocer su predisposición natural a padecer determinadas enfermedades.

La medicina de precisión es ya hoy una realidad en la práctica clínica diaria de algunas disciplinas como la Oncología, por lo que su implantación no es sólo una obligación ética y política en la medida en que supone un mejoría indiscutible en el tratamiento de los pacientes y en la prevención de las enfermedades, sino que además ha demostrado en determinados casos favorecer la sostenibilidad del sistema, al seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta evitando la exposición de pacientes a tratamientos costosos e innecesarios, al tiempo que minimiza las complicaciones derivadas de tratamientos con baja o nula posibilidad de respuesta y permite seleccionar las actuaciones preventivas más eficientes en cada individuo.

Contexto e iniciativas internacionales y nacionales

Mediante diversos planes nacionales, los Estados Unidos, el Reino Unido, Francia, Alemania, China y otros países desarrollados como Finlandia y Estonia disponen, con financiación estatal, de estrategias nacionales para movilizar y potenciar la industria y el desarrollo tecnológico asociado a la medicina de precisión, canalizar los recursos privados y públicos necesarios para su implantación, mejorar la infraestructura y aumentar las aplicaciones actuales de este tipo de medicina.

A nivel internacional, en Europa, el *International Consortium for Personalised Medicine* (ICPerMed), constituye el proyecto más relevante formado

and international context, comment on the opportunities and challenges for implementing precision medicine, and outline the objectives of a national strategy on precision medicine in cancer.

por la Comisión Europea y más de 30 socios europeos y extraeuropeos en representación de Ministerios y agencias financiadoras². Su objetivo fundamental es estimular la investigación y la implementación de la medicina personalizada mediante reuniones, talleres, congresos, encuestas, publicaciones estratégicas e iniciativas conjuntas. Tiene su origen en los talleres preparatorios organizados por la Comisión Europea, junto con varias iniciativas posteriores incluyendo el séptimo Programa Marco y el establecimiento en 2011 de EuroBioForum y el consorcio CASyM (www.casym.eu)³.

En Francia, por ejemplo, el *Institut National du Cancer* (INCa) dispone de un marco institucional para integrar la medicina de precisión en la atención sanitaria estándar, y el *Plan France Médecine Génomique 2025*, publicado en 2016 y con proyección hasta 2025, busca dotar a este país de los medios y del tejido industrial necesarios para introducir este nuevo enfoque en la atención sanitaria y lograr que en Francia se erija esta disciplina como motor del desarrollo económico⁴. Otros países, como Estonia, Islandia o Reino Unido han desarrollado iniciativas para la creación de biobancos poblacionales que permitan establecer asociaciones entre biomarcadores, historia clínica y estilo de vida.

En Estados Unidos, la *Precision Medicine Initiative*, anunciada por el entonces presidente B. Obama, destinó 216 millones de dólares en el año fiscal 2016 para dotar económicamente una iniciativa compartida por el NIH, el *National Cancer Institute* (NCI), la FDA y la ONC (*Office of the National Coordinator for Health Information Technology*). El aspecto más distintivo de este proyecto es la creación de una base de datos en la que un millón de voluntarios proporcionarán datos genéticos, muestras biológicas e información clínica con el objetivo de predecir el riesgo, comprender cómo y porqué ocurren enfermedades comunes y mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento⁵.

En nuestro país no se ha desarrollado, hasta la fecha, una estrategia general sobre medicina de precisión a nivel estatal. Diferentes Estrategias Nacionales recogen recomendaciones para el desarrollo de la medicina personalizada (por ejemplo Estrategias en Cáncer y en Enfermedades Raras del SNS). Existen además iniciativas nacionales como las del Instituto de Salud Carlos III (convocatoria de proyectos en el campo de la medicina de precisión, participación en REDiEX o ELIXIR etc); junto con proyectos realizados a nivel local como el Plan Integral sobre Medicina Genómica en Cataluña, el Proyecto Genoma Médico en Andalucía, el proyecto Future Clinica en la Comunidad Valenciana o el proyecto MEDEA de Extremadura⁶.

Oportunidades

La medicina de precisión es una realidad en la práctica clínica asistencial y ha comenzado a cambiar los paradigmas de la medicina e incluso a modificar la forma de clasificación de las enfermedades. De forma general, la medicina de precisión potencia la efectividad y eficiencia ya que permite emplear las estrategias terapéuticas más apropiadas para cada paciente en función del mecanismo molecular subyacente de la enfermedad y las características genéticas individuales. Además, favorece la aplicación del esquema terapéutico más oportuno en los pacientes, ya que toma en consideración la variabilidad genética que determina el metabolismo de los fármacos y su farmacodinamia, junto a factores ambientales que también inciden en su disposición. Así, evita la exposición de los pacientes a fármacos que no son útiles para ellos, reduciendo las posibilidades de efectos adversos relacionados con los medicamentos en pacientes sin posibilidades de respuesta, así como las complicaciones secundarias derivadas de tratar a los pacientes con fármacos ineficaces y la pérdida de oportunidad que ello supone.

Desde un punto de vista económico, la medicina de precisión se presenta como una oportunidad de desarrollar un sector industrial de alto valor estratégico, sanitario, científico y económico. La incorporación de nuestro país en un momento precoz nos brindaría la oportunidad de ser independientes tecnológicamente en un sector que será cada día más necesario, y además permitiría exportar conocimiento y tecnología en un sector industrial nuevo. Todo ello representa una oportunidad económica sin precedentes en nuestro país, que requeriría de una fuerte inversión y de la movilización de todos los

agentes implicados con el fin de conseguir soluciones tecnológicas innovadoras (que incluyen el ámbito industrial y el informático) y una nueva forma de desarrollo económico que permita sostener el dispositivo más allá de su puesta en marcha y responder a los numerosos desafíos tecnológicos, en particular al desarrollo de las capacidades informáticas necesarias. La medicina de precisión es objeto de una competición internacional y nuestro país no debería mantenerse al margen.

Por último, la medicina de precisión se plantea como herramienta para contribuir a la racionalización del gasto sanitario y contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario; generando los datos necesarios para generalizar las iniciativas que demuestren ser coste-efectivas.

Retos

Retos ético-legales y regulatorios

Con el desarrollo de la medicina de precisión, los ciudadanos y los sistemas sanitarios se enfrentan a nuevos retos, como el de mantener el equilibrio entre riesgos y beneficios teniendo en cuenta las inéditas implicaciones éticas, económicas, sociales y jurídicas, en especial en relación con la protección de datos.

La identificación de biomarcadores y las técnicas de secuenciación masiva se fundamentan en la recolección y análisis de una gran cantidad de información ("big data"). En este contexto es crucial asegurar la confidencialidad de información personal sensible, especialmente en proyectos multicéntricos y multinacionales que requiere el uso compartido de datos, pero también en el contexto de los biobancos (aunque los donantes son generalmente anónimos, algunos biobancos requieren que los donantes puedan ser identificados).

Por otra parte, si las muestras se emplean para investigaciones posteriores pueden surgir dudas sobre la propiedad de las muestras, la vigencia del consentimiento otorgado o sobre el derecho a la información (o a la no información). Esto sucede en la medida en que los test genéticos permiten identificar o confirmar las mutaciones responsables de una enfermedad que probablemente se desarrollará en el futuro o identificar una predisposición a padecerla, cuando para muchas de esas enfermedades genéticas no existen aún técnicas de prevención o tratamientos efectivos. Es esencial, por tanto, que exista claridad regulatoria con el fin de garantizar que se respeta el principio de acceso universal y equitativo a la asistencia sanitaria; y es imprescindible que se aborde desde el punto de vista legal y ético el riesgo de exclusión de los ciudadanos en virtud de sus datos genéticos y su predisposición a padecer determinadas enfermedades.

La dimensión ética forma parte integral de la puesta en marcha de una iniciativa de estas características. Es preciso poder responder a las cuestiones éticas y legales surgidas del consentimiento proporcionado por los ciudadanos para el uso de sus datos de salud; y a las complicaciones derivadas de la anonimización de los datos, la gestión de los descubrimientos secundarios, y de los incidentes no deseados.

Retos organizativos y del conocimiento

Desde un punto de vista puramente instrumental, es precisa la implantación de sistemas informáticos que permitan manejar y compartir la cantidad ingente de datos generados mediante las técnicas de secuenciación de nueva generación (Big Data y soluciones TIC). La transformación a una medicina de precisión requiere de nuevos roles profesionales aun no incluidos en los sistemas de salud, siendo necesaria la participación de bioinformáticos y otros profesionales que en la actualidad participan al amparo de los grupos de los grupos de investigación.

Por otra parte, la información clínica y los datos de pruebas complementarias en la actualidad permanecen custodiados por el profesional sanitario y/o la institución que realizó las determinaciones, pero este modelo no es apropiado para gestionar los datos procedentes de la secuenciación de próxima generación que podrían tener aplicaciones médicas futuras en el individuo o sus descendientes.

Desde un punto de vista científico, la medicina personalizada requiere aún de una mejor comprensión de las bases moleculares de la enfermedad y de la interacción entre los genes y el ambiente.

Además, es preciso poner en marcha estudios que evalúen la implementación de las aplicaciones asistenciales, lo cual requiere una inversión sustancial y una aproximación multidisciplinar.

Por otra parte es fundamental reforzar los contenidos de genética, farmacogenética y ciencias ómicas en la formación pregrado, postgrado; promover la oferta formativa continuada implicando a las principales sociedades científicas y establecer la acreditación de centros de referencia. La farmacogenómica forma parte de la medicina de precisión pero debe complementarse con la farmacología para constituir esta nueva disciplina.

Más importantes parecen incluso los retos asociados al escaso conocimiento de la medicina de precisión por parte de la población general. La aceptación de las recomendaciones de tratamiento o de prevención, puede ser difícil, especialmente teniendo en cuenta que se trata de conceptos complejos y que la difusión de nociones erróneas sobre una suerte de determinismo genético sin tener en cuenta la modulación por el estilo de vida y el ambiente, podría derivar en una sensación de derrotismo e impotencia, o por el contrario conducir a la medicalización de la sociedad, y derivar en la realización de pruebas innecesarias o peligrosas, así como en decisiones sobre reproducción que podrían ser erróneas.

En este sentido, resulta determinante la creación de una plataforma nacional dentro del proyecto global de incorporación de la medicina de precisión, que analice y controle la translación de los hallazgos científicos a la práctica clínica.

Por último, es preciso tener en cuenta que en este contexto, cada nuevo fármaco o técnica puede desarrollarse para una proporción relativamente pequeña de pacientes que hace que se precisen de otros modelos que faciliten el acceso al mercado desde el punto de vista regulatorio.

Objetivos de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión

Teniendo en cuenta tanto los beneficios como los retos derivados desde esta área de la medicina, establecemos como prioritarios los siguientes objetivos de las distintas áreas:

Objetivos asistenciales y de calidad:

- Concienciar a la población y los agentes decisores sobre la importancia de la medicina de precisión en la práctica médica y sanitaria actual y su proyección de futuro.
- Integrar la medicina de precisión en los Planes Estratégicos actualmente en curso y establecerla como prioridad en las estrategias nacionales de salud e investigación, otorgando en cada caso la importancia que la evidencia científica otorgue en cada caso de una forma uniforme en todo el territorio.
- Facilitar el acceso de la medicina de precisión a todos los pacientes oncológicos, pacientes con enfermedades raras y enfermedades comunes susceptibles, mediante la creación de plataformas de secuenciación capaces de abarcar el territorio nacional.
- Garantizar que las técnicas empleadas sean precisas y fiables, asegurando el empleo de la mejor evidencia científica disponible en investigación básica y traslacional.
- Facilitar la generación de información sobre resultados en salud.
- Desarrollar el marco jurídico nacional para hacer viable la aplicación del reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a la protección de datos personales y su libre circulación, y desarrollar los aspectos que este deja a la legislación nacional.

Área del conocimiento:

- Acelerar el diseño y los estudios basados en la genética, explorando aspectos básicos de la biología tumoral y estableciendo una red de conocimiento oncológico que genere y permita compartir los datos para estimular los descubrimientos informáticos y científicos y guiar las decisiones clínicas.
- Propiciar desde el punto de vista regulatorio la realización de estudios académicos de predicción de respuesta mediante biomarcadores allí donde la industria no alcance a hacerlos.
- Favorecer la disponibilidad de bases de datos comprensivas, validadas y accesibles que incluyan información genómica, biomédica, clínica y de estilo de vida. Impulsar el trabajo en red mediante estructuras corporativas, fomentando la explotación y acceso compartido de datos, tanto de subpoblaciones generados en el marco de ensayos clínicos, como en la vida real.

- Organizar la tecnología que permita analizar la puesta en marcha de un centro nacional que permita tratar y explotar los datos genéticos generados y ofrecer los servicios para las aplicaciones actuales.
- Desarrollar la formación de los profesionales sanitarios para la aplicación de la medicina de precisión en la práctica asistencial.
- Potenciar los estudios que analicen las relaciones farmacogenómicas/farmacocinéticas entre sí y con las medidas de resultados en salud.
- Estimular la formación universitaria de esta nueva rama del conocimiento y desarrollar las nuevas competencias y la tecnología necesaria para responder al desafío de la explotación e interpretación de datos a gran escala.
- Asegurar la formación de los agentes reguladores con el fin de mantener la estructura regulatoria necesaria que asegure la innovación y posibilite la protección de la salud pública.
- Promover el conocimiento de la salud y la enfermedad por los ciudadanos promoviendo la participación de voluntarios.

Eficiencia y sostenibilidad:

- Situar a nuestro país entre las naciones con capacidad para desarrollar y aplicar la medicina de precisión, y para exportar, por tanto, conocimiento y tecnología.
- Desarrollar los marcos regulatorios necesarios para garantizar un sistema de evaluación de nuevos medicamentos, biomarcadores y métodos diagnósticos eficientes.
- Favorecer un modelo económico a largo plazo, capaz de integrar y desarrollar el tejido industrial necesario para sostener la incorporación de la medicina de precisión en la salud a gran escala.
- Crear un observatorio que permita seguir la evolución de este campo de la medicina en su dimensión médica, tecnológica, ética y regulatoria.

Bibliografía

1. National Institute of Health. What is precision medicine? [Citado 5/8/2017]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>
2. ICPeMed International Consortium. Action Plan. Actionable Research and Support Activities Identified by the International Consortium for Personalized Medicine. March 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: http://www.icpermed.eu/media/content/ICPeMed_Actionplan_2017_web.pdf
3. Comisión Europea. Horizon 2020 en breve. El Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea. Lux Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2014 Ddo: 10.2777/80075. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/H2020_ES_KI0213413ESN.pdf
4. Aviesan, Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé. France Médecine Génomique 2025. [Citado 5/8/2017]. Disponible en:

- Preparar las normas jurídicas y deontológicas que permitan responder a las exigencias éticas y de derecho asociadas a la recolección, conservación y tratamiento de datos clínicos y genómicos.

Conclusión

La medicina de precisión, está transformando la investigación clínica y biomédica así como la asistencia sanitaria tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico, ofertando oportunidades extraordinarias para mejorar la salud pública y reducir los costes del sistema sanitario. Sin una estrategia nacional, la medicina de precisión, que se implantará en cualquier caso, lo podría hacer sin la adecuada planificación que permita garantizar la calidad técnica, la equidad de los ciudadanos en el acceso a las mejores prácticas, vulnerando los derechos de pacientes y profesionales y arriesgando la solvencia del sistema de salud.

Declaración de autoría

Todos los autores han contribuido por igual en la concepción y preparación de este manuscrito.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

La Dra. Pilar Garrido es miembro de comités asesores de Roche, Pfizer, Abbvie, Astra Zeneca, Novartis, Guardant, BMS, Boehringer, y MSD; ha recibido honorarios por ponencias de BMS, Boehringer, y Pfizer. Los autores restantes declaran no tener ningún conflicto de intereses pertinente a este artículo.

<http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%CC%81decine-ge%CC%81nomique-2025.pdf>

5. The White House. Fact Sheet: President Obama's Precision Medicine Initiative. Lister Hill National Centre for Biomedical Communications. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Dept of Health & Human Services. 30 May, 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>
6. Propuesta de Recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión. Fundación Instituto Roche. 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: https://www.instituto-roche.es/static/pdfs/Propuesta_de_Recomendaciones_MPP.pdf